

КЛИНИЧЕСКИЙ И МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТЫ ДИМЕФОСФОНА И ПРЕДНИЗОЛОНА И/ИЛИ ЦИКЛОФОСФАНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АКТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

О.Н. Сигитова, А.Н. Максудова, Л.И. Мясоутова

Кафедра внутренних болезней (зав. — чл.-корр. АНТ, проф. И.Г. Салихов) Казанского государственного медицинского университета

Хронический гломерулонефрит (ГН) — заболевание с исходом в хроническую почечную недостаточность у большинства пациентов. Применяемая в лечении активного ГН иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды и цитостатики) полностью не решает проблемы усугубления ГН. Кроме того, данным препаратам присущи побочные эффекты, ограничивающие их использование у больных ГН, в частности, при развитии почечной недостаточности или стабильной артериальной гипертензии. У некоторых больных хроническим ГН отсутствует эффект от лечения глюкокортикоидами (а нередко и цитостатиками), что свидетельствует о гормонорезистентности [12]. Поэтому актуален поиск патогенетических препаратов, которые позволят замедлить прогрессирование ГН и улучшить его прогноз.

Дестабилизация мембран (ДМ) играет роль в патогенезе активного ГН [10], в связи с этим многие авторы указывают на необходимость использования в лечении ГН антиоксидантов и/или мембраностабилизаторов [9, 13, 14]. Для глюкокортикоидов характерен определенный мембраностабилизирующий эффект [7], а для некоторых стероидных гормонов — и антиоксидантные свойства [6, 15]. Димефосфон (ДФ) обладает рядом свойств (иммунокорригирующее, противовоспалительное, мембраностабилизирующее), благодаря которым его применение при ГН является патогенетически обоснованным. Однако опыт использования ДФ при ГН ограничивается единичными сообщениями о получении положительного эффекта при лечении нефротического ГН, в том числе гормонорезистентного [3], гематурического ГН [5], нефропатии у детей [1].

Мы поставили цель сравнить мембраностабилизирующий и клинко-лабораторный эффекты ДФ с таковыми глюкокортикоидов и/или цитостатиков. Монотерапию ДФ получали 54 пациента (1-я группа), традиционную терапию

преднизолоном (ПЗ) и/или циклофосфаном (ЦФ) — 66 (2-я группа). Больные ранее не лечились, за исключением 4 пациентов с гормонорезистентным ГН (все с нефротической формой), которые были переведены на монотерапию ДФ и вошли в 1-ю группу. Из статистической обработки 1-й группы были исключены 7 больных с резистентностью к ДФ, которым из-за тяжести состояния монотерапия была заменена на сочетанную — ДФ с ПЗ и/или ЦФ (смешанная форма ГН — у 3 больных, нефротическая — у 2, гипертоническая — у 2). Кроме того, мы поставили цель изучить эффективность сочетанного применения ДФ с ПЗ и/или ЦФ у больных активным ГН, учитывая наличие у ДФ свойств, потенциально способных дополнить патогенетический эффект и нивелировать неблагоприятные свойства циклофосфана [2]. Эти больные составили 3-ю группу (24 чел.). Характеристика больных представлена в таблице.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту (1-я группа — $37,7 \pm 6,3$ года, 2-я — $35,6 \pm 7,5$, 3-я — $35,7 \pm 5,3$), полу (в 1-й группе — 29 мужчин, 25 женщин, во 2-й — соответственно 37 и 29, в 3-й — 14 и 10), числу больных с ХПН и относительно однородны по процентному соотношению клинко-морфологических форм. Исключением были некоторое преобладание гематурической и снижение частоты смешанной форм в 1-й группе по сравнению с таковыми во 2-й группе и больший процент тяжелых смешанных форм ГН в 3-й группе по сравнению с таковыми в 1 и 2-й группах. Однако исходный уровень клинко-лабораторных показателей в группах до лечения достоверно не различался, то есть группы были сопоставимыми. Исключение составила СОЭ, которая была выше во 2 и 3-й группах по сравнению с таковой в 1-й ($P < 0,05$).

В контрольную группу вошли 64 пациента с первичным неактивным ГН (муж./жен. — 34/30, средний возраст —

Характеристика больных активным первичным ГН

Клинико-морфологические формы ГН	Обследованные группы					
	1-я		2-я		3-я	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Латентная	18	33,3	19	28,8	5	20,8
Гематурическая	11	20,6	9	13,6	4	16,6
Гипертоническая	13	24,1	17	25,8	6	25,0
Нефротическая	10	18,5	15	22,7	4	16,6
Смешанная	2	3,7	6	9,1	5	20,8
С ХПН	12	22,2	15	22,7	5	20,8
МПГН	12	40,0	13	44,8	3	30,0
ГМИ	3	10,0	1	3,4	0	0
МКГН	4	13,3	5	17,2	3	30,0
ФСГС	2	6,7	1	3,4	1	10,0
МГН	6	20,0	6	20,7	2	20,0
ФПГН	1	3,3	1	3,4	1	10,0
ОПГН	2	6,6	2	6,8	0	0

37,8±6,8 года). Латентная форма была у 17 больных, гематурическая — у 11, гипертоническая — у 16, нефротическая — у 14, смешанная — у 6. Мезангио-пролиферативный ГН (МПГН) диагностирован у 10, ГН с минимальными изменениями (ГМИ) — у одного, мезангио-капиллярный ГН (МКГН) — у 4, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) — у 2, фибропластический ГН (ФПГН) — у одного, мембранозный ГН (МГН) — у 6, хроническая почечная недостаточность (ХПН) — у 9 (14,1%) больных.

Всем больным было проведено клинико-лабораторное и функциональное нефрологическое обследование, включавшее нефробиопсию у 69 больных активных ГН и у 24 — с неактивным ГН. ДМ оценивали по уровню ФЛ мочи биотестом "Лахема", этаноламина крови (ЭА кр.) и мочи (ЭА м.) — по реакции с бензохиноином, показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) крови, в частности малонового диальдегид (МДА), — в реакции с тиобарбитуровой кислотой, гидроперекиси (ГП) — спектрофотометрически по УФ-поглощению с применением хлороформ-метанольной экстракции липидов из цельной крови. Активность воспаления оценивали по выраженности клинико-лабораторных проявлений ГН (отеки, АД, СОЭ, мочевого синдром) [4, 11, 8]. Показатели изучали в динамике (до лечения и в процессе лечения — через 2 недели, 1, 3, 6, 12 месяцев). Одновременно с патогенетической терапией больные получали при необходимости гипотензивные и мочегонные препараты, но исключался гепарин, обладающий мембраностабилизирующим и противвоспалительным эффектами.

Часть больных, прекращавших по различным причинам поддерживающую терапию, мы исключали из дальнейшего исследования, и в связи с этим число больных при каждом последующем исследовании уменьшалось. ДФ при моно- и сочетанной терапии в активной фазе ГН назначали в течение 8—12 недель в общепринятой дозе: либо внутрь по 50 мг/кг в виде 15% раствора по одной столовой (десертной) ложке 3 раза в день, либо внутривенно по 1 мл 1—2 раза в день. ДФ внутривенно предписывали больным преимущественно с нефротическим синдромом. В дальнейшем 16 больных перевели на поддерживающую терапию ДФ на срок до года по 2 схемам: а) прием половинной дозы ежедневно (9 больных); б) прием полной дозы через день (7). Дозы циклофосфана и/или преднизолона и продолжительность терапии были общепринятыми.

Мы проанализировали динамику клинико-лабораторных проявлений активности ГН (АД, протеинурии, эритроцитурии) в 3 группах. В процессе монотерапии ДФ (1-я группа) АД систолическое (АД с.) и диастолическое (АД д.) снижались. Наибольшее снижение АД с./АД д. наблюдалось в первые 2 недели — на 19,1/13,3 мм Нг (оба на 13,1%; $P<0,01$). Максимальное снижение АД за весь наблюдаемый период констатировано к 3-му месяцу: АД с. до 82,6% ($P<0,001$) — здесь и далее процент указан по отношению к исходным показателям, АД д. — до 76,8% ($P<0,01$) и далее практически без динамики. Суточная протеинурия при лечении ДФ снижалась в ранние сроки: через 2 недели — до 62,4% ($P>0,05$), через один месяц — до 42,3% ($P<0,05$), через 6 месяцев достигалось максимальное за наблюдаемый

период снижение — до 20,1%. Эритроцитурия особенно интенсивно снижалась в первые 2 недели — до 57,4% ($P<0,05$), через один месяц — до 32,7% ($P<0,01$); далее темпы снижения замедлялись. Максимальное снижение эритроцитурии до 27,7% было отмечено к концу года.

При проведении иммуносупрессивной терапии (2-я группа) снижение АД было недостоверным ($P>0,05$). Протеинурия снижалась заметнее, чем в 1-й группе, поскольку достоверная разница с исходным уровнем была выявлена лишь к 3-му месяцу. Максимальное снижение протеинурии достигалось через год (31,7%). Эритроцитурия снижалась медленнее, чем в 1-й группе, поскольку достоверное и одновременно максимальное снижение до 42,5% ($P<0,05$) определялось лишь через год. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии ДФ на эритроцитурию.

В 3-й группе при сочетанной терапии снижалось только АД с., причем через 3 месяца, то есть темпы снижения АД отставали по сравнению с таковой в 1-й группе. Темпы снижения протеинурии были еще более замедленными, чем в первых 2 группах. Достоверное ее снижение до 42,4% ($P<0,05$) было зафиксировано лишь через 6 месяцев с максимумом до 37,5% через один год. В 3-й группе эритроцитурия максимально снижалась к 6-му месяцу до 37,7% ($P<0,05$), то есть медленнее, чем в 1-й группе, но быстрее, чем во 2-й.

СОЭ также отражала активность ГН, поэтому мы изучали ее динамику в процессе лечения. При монотерапии ДФ СОЭ снижалась через 3 месяца до 47,8% ($P<0,05$), через 6 — до 46,6% ($P<0,05$). При лечении ПЗ и/или ЦФ СОЭ снижалась к 3-му месяцу до 42,5% ($P<0,001$) с максимумом к 6-му месяцу до 28,8% ($P<0,001$), далее динамика отсутствовала. При сочетанной терапии достоверное снижение СОЭ до 57,8% ($P<0,01$) было зарегистрировано также к 3-му месяцу с наилучшим эффектом к концу года (до 40,7%).

Итак, при всех методах лечения выявлено снижение активности ГН по динамике клиничко-лабораторных показателей. Темпы наступления клиничко-лабораторных эффектов были наибольшими в 1-й группе, поскольку достоверная разница с исходным уровнем наступала здесь раньше по всем анализируемым показателям. Исключением была лишь СОЭ, достоверное снижение ко-

торой зафиксировано во всех группах в одни сроки — через 3 месяца.

Для решения вопроса о преимуществе того или иного метода мы сопоставили уровни анализируемых показателей между собой в каждый из соответствующих сроков наблюдения (2 нед, 1 мес, 3 мес, 6 мес и 1 год). Достоверной разницы между показателями не было выявлено, за исключением наличия гипотензивного эффекта ДФ, отсутствия такового при иммуносупрессивной терапии и частичного — только в отношении АД с. при использовании сочетанной терапии. При проведении сочетанной терапии у всех больных была прослежена положительная динамика клиничко-лабораторных показателей, то есть была исключена проблема резистентности к терапии.

Учитывая, что ДМ и ПОЛ играют роль в патогенезе ГН, мы исследовали их динамику в процессе лечения в 3 группах. Исходный уровень показателей ДМ в моче (ЭА и ФЛ) достоверно отличался от соответствующих показателей в неактивной фазе, что позволяет предположить их взаимосвязь с активностью ГН и согласуется с результатами проведенных нами ранее исследований [10]. Уровень ФЛ в моче в 1-й группе снижался в течение всего срока наблюдения: через 2 недели в 4 раза — до 25,7% ($P<0,05$), через 3 месяца — до 5,7% ($P<0,01$). При иммуносупрессивной терапии темпы снижения уровня ФЛ отставали — через 3 месяца до 9,2% ($P<0,01$). При сочетанной терапии через 3 месяца уровень ФЛ составлял 7,1% ($P<0,05$). Во всех группах через 3 месяца уровень ФЛ в моче оставался выше контрольного уровня ($P<0,05$), что свидетельствовало о продолжавшейся деструкции мембран, обусловленной, по-видимому, субклинической активностью ГН.

При отсутствии разницы в исходном уровне ФЛ в моче между группами их уровень в процессе лечения различался в зависимости от метода терапии: через 2 недели в 1-й группе был достоверно ниже, чем в 3-й (соответственно $5,6\pm 1,3$ и $1,8\pm 0,5$ ед/м; $P<0,01$), через один месяц в 1-й группе был ниже, чем во 2 и 3-й (соответственно $0,9\pm 0,3$, $3,0\pm 0,5$ и $3,9\pm 0,9$ ед/м; $P<0,01$), через 3 месяца в 1-й группе ниже, чем во 2-й ($0,4\pm 0,08$ и $0,7\pm 0,09$; $P<0,01$). Таким образом, ДФ обладал большим мембраностабилизирующим эффектом, чем иммуносупрессивная терапия. Учитывая наличие в составе 3-й группы резистентных к ДФ больных, показатели которых могли негативно сказаться на эффективности

терапии, мы не считаем возможным делать выводы о преимуществе монотерапии ДФ перед сочетанной.

Уровень ЭА в крови до лечения не отличался от контроля. В процессе лечения он не снижался во всех группах, что свидетельствует об отсутствии его взаимосвязи с активностью ГН. При исходно повышенном по сравнению с контрольной группой уровне ЭА в моче в процессе лечения всеми методами прослеживалась тенденция к его снижению, однако оно было недостоверно; не зарегистрировано достоверного различия и между группами.

Уровень МДА крови, характеризующий интенсивность ПОЛ, в процессе лечения по мере уменьшения активности ГН снижался: при монотерапии ДФ через один месяц до 62,5% ($P < 0,001$), через 3 месяца он несколько повысился, но оставался ниже исходного ($P < 0,01$). При проведении иммуносупрессивной терапии снижения уровня МДА не выявлено. Исходно повышенный уровень МДА во 2-й группе по сравнению с таковым в 1-й ($P < 0,05$) сохранялся на протяжении 2 недель и одного месяца; через 3 месяца различие становилось недостоверным. В 3-й группе уровень МДА снижался через один месяц до 62,7% ($P < 0,05$), через 3 месяца — до 64,7% ($P < 0,05$).

Следовательно, монотерапия ДФ и сочетанная терапия с ПЗ и/или ЦФ снижают интенсивность ПОЛ (по МДА). Достоверной разницы в уровне МДА в процессе лечения между 1 и 3-й группами не выявлено. Не исключено, что высокая эффективность монотерапии ДФ обусловлена небольшой интенсивностью ПОЛ в 1-й группе, не отличавшейся от контроля. Уровень ГП крови оставался без динамики во всех группах без корреляции со снижением активности ГН.

ВЫВОДЫ

1. Применение димефосфона целесообразно при лечении активного ГН, поскольку он, обладая противовоспалительным эффектом, сопоставимым с глюкокортикоидами и/или циклофосфаном, снижает активность ГН.

2. При лечении димефосфоном наибольший клинический и мембраностабилизирующий эффект достигается в первые 2—4 недели, что можно использовать для выявления чувствительности или резистентности к этому препарату и решения вопроса о целесообразности дальнейшего продолжения терапии.

3. Сочетание димефосфона с преднизолоном и/или циклофосфаном имеет преимущества перед монотерапией димефосфоном и иммуносупрессивной терапией, поскольку снимает проблему резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зернов И.Н.* Влияние девамизола и димефосфона на состояние Т-системы иммунитета и клиническое состояние нефропатии у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1985.
2. *Зиганшина Л.Е.* Флоготропные свойства фосфонатов: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Казань, 1994.
3. *Игнатова М.С., Москалева Е.С., Копылева С.Д., Катыхеева О.В.* // Тер. арх. — 1991. — № 6. — С. 122—125.
4. *Мухин Н.А., Козловская Л.В.* // Клин. мед. — 1997. — № 9. — С. 4—9.
5. *Пирих Л.А., Дударь И.О., Колесник М.О.* // Врач. дело. — 1992. — № 3. — С. 3—6.
6. *Прошина М.П., Матюшин А.И.* // Фарм. и токсикол. — 1982. — № 1. — С. 24—26.
7. *Рахов Д.А.* Сборник трудов IV ежегодного нефрологического семинара 25—28 июня 1996 г., Спб.
8. *Ратнер М.Я., Серов В.В., Стенина И.Н. и др.* // Тер. арх. — 1996. — № 6. — С. 10—13.
9. *Рябов С.И., Куликова А.Н., Митрофанова О.В.* // Тер. арх. — 1995. № 2. — С. 51—54.
10. *Сигитова О.Н., Максудова А.Н.* Тезисы Республиканской научно-практической конференции КГМУ. — 29 ноября 1996 г. — Казань, 1996.
11. *Тареева И.Е.* // Тер. арх. — 1996. — № 6. — С. 5—10.
12. *Чучалин А.Г., Шмушкович Б.И., Мавраев Д.Э.* // Тер. арх. — 1984. — № 3. — С. 142—150.
13. *Юданова Л.С., Яковлева Е.В., Захарова Н.Б., Чернева И.И.* // Тер. арх. — 1992. — № 6. — С. 63—66.
14. *Яковлева Е.В.* Роль нарушений структурно-функциональных свойств мембран и энергообмена эритроцитов в прогрессировании анемии у больных с почечной недостаточностью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1992.
15. *Bell A.L., Hurst N.P., Nuki G.* // Abstr. of Fular Rheuma Symp. — Stocholm, 1983.

Поступила 07.06.99.

CLINICAL AND MEMBRANOSTABILIZING EFFECTS OF DIMEPHOSPHONE AND PREDNIZOLONE AND/OR CYCLOPHOSPHAMIDE IN THE TREATMENT OF ACTIVE GLOMERULONEPHRITIS

O.N. Sigitova, A.N. Maksudova, L.I. Myasoutova

Summary

The dynamics of clinicolaboratory indices and destabilization of membranes in patients with active glomerulonephritis is studied in the treatment with dimephosphone (54 persons), prednisolone and/or cyclophosphamide (66), dimephosphone combined with prednisolone and/or cyclophosphamide (24) is studied. The most clinical and membranostabilizing effect is achieved in 2—4 weeks that can be used for revealing sensitivity or resistance to dimephosphone and solving the problem of the utility of the further therapy. In the treatment of active glomerulonephritis the combined use of dimephosphone with prednisolone and/or cyclophosphamide has advantages of the isolated use of dimephosphone or immunosuppressive therapy since it eliminates the problem of resistance to the drug.